

Neurobiological factors modulating H1-antihistamine induced cognitive impairment

Citation for published version (APA):

Conen, S. (2012). *Neurobiological factors modulating H1-antihistamine induced cognitive impairment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20121123sc>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20121123sc](https://doi.org/10.26481/dis.20121123sc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

H1-antihistamines acting in the central nervous system can cause sedation by inhibiting the wake-promoting effects of histamine in the brain. In case of allergy treatment this sedation is considered an unwanted non-therapeutic effect. However, the same sedative action is widely used and wanted in the treatment of insomnia and anxiety. Recent research indicates that several mechanisms contribute to (possible) sedative effects of antihistamines i.e.: (i) the metabolism of H1-antihistamines; (ii) the ability of antihistamines to bind at the P-glycoprotein transporter; and (iii) the time of administration relative to circadian fluctuation in brain histamine levels. Gaining further knowledge about these mechanisms and their effects in humans may lead to an optimization of antihistaminergic treatments.

The aim of this dissertation is to (i) reestablish the pharmacodynamics of centrally acting antihistamines, and to (ii) investigate three possible pharmacokinetic mechanisms of central action.

Chapter 1 gives a general introduction on the function of histamine and antihistamines, as well as on the three possible mechanisms that might play a role in central effects of antihistamines. Finally, the aim and the outline of the dissertation are described.

Chapter 2 describes a study investigating the role of H1-antihistamines on actual driving performance in order to establish the difference between centrally and not centrally acting antihistamines. The effects of two doses of bilastine (20 and 40 mg) on actual driving after single and repeated dosing were assessed. Hydroxyzine 50 mg, a highly sedative antihistamine, was included as a control treatment to demonstrate the sensitivity of the performance measures. Twenty-two healthy volunteers (11 female and 11 males) were included and the study was conducted according to a randomized, double-blind, 4-way cross-over design. Participants were treated with once daily doses for 8 consecutive days. On day 1 and 8 of each treatment period participants conducted the actual highway driving test. In this standardized driving test participants operate a specially instrumented automobile over a 100 km (62 mile) primary highway circuit. The participants task was to maintain a constant speed of 95 km/hour (59 miles/hour), and a steady lateral position between the delineated boundaries of the right (slower) traffic lane. A licensed driving instructor accompanied the participants.

Contrasting each drug with the placebo showed that weaving, the primary measure of the highway driving test, was significantly increased after treatment with hydroxyzine on both day 1 and day 8, but not after treatment with either bilastine 20 mg or 40 mg. It was concluded that bilastine 20 mg and 40 mg had no significant impairing effects on driving performance. However, hydroxyzine 50 mg produced impairing effects on driving performance, with no development of full tolerance after one week of treatment.

Chapter 3 presents the results of a study on the effects of antihistamine action on driving and the additional role of CYP2D6 phenotype on those effects. Thirty-two healthy subjects (16 females and 16 males) participated in a randomized, double-blind, placebo-controlled study in order to assess effects of single and repeated doses of esmirtazapine 1.5 mg and 4.5 mg on driving performance. Zopiclone 7.5 mg was included as an active control. All subjects were subjected to P450 2D6 (CYP2D6) phenotyping in order to distinguish poor metabolizers from extensive metabolizers of esmirtazapine. Performance was assessed using the afore-mentioned standardized on-the-road driving test. Treatment conditions were defined as follows: (i) 1.5 mg esmirtazapine on Day 1-7; (ii) 4.5 mg esmirtazapine on Day 1-7; (iii) placebo on Day 1-7; and (iv) placebo on Day 1-6 and zopiclone 7.5 mg on Day 7. All treatments were administered as nocturnal doses.

Overall, low doses of esmirtazapine (1.5 mg) did not produce any clinically relevant change in weaving after single and repeated dosing compared to placebo. Driving impairment, i.e. a significant rise in the amount of weaving, did occur after a single-dose administration of the higher esmirtazapine dose

(4.5 mg), but was resolved after repeated doses. A single dose zopiclone 7.5 mg also increased weaving (i.e. impaired driving) as expected. It was concluded that single and repeated evening administration of esmirtazapine 1.5 mg are generally not associated with impaired driving the next morning. A single-dose of esmirtazapine 4.5 mg significantly impaired driving, but generally resolved after repeated administration. Exploratory analysis in a small group of poor CYP2D6 metabolizers (N=7) suggested that these subjects are more sensitive to the impairing effects of esmirtazapine on car driving. Acute driving impairment was more pronounced after both doses of esmirtazapine in that select group of poor metabolizers. These results emphasize the need to take factors into account which cause inter-individual variability in either treatment response or drug metabolism when investigating the drug effects on driving performance.

Chapter 4 focuses on a study investigating the role of P-glycoprotein (P-gp) in central antihistamine effects. An fMRI study was conducted according to a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over design in 13 healthy volunteers. Participants received cetirizine 15 mg (an antihistamine); verapamil 120 mg (a P-gp blocker); a combination of cetirizine + verapamil; and a placebo on different days. Brain activity was assessed while conducting an attention network task (ANT) in a 3-T magnetic resonance scanner. The ANT measures 3 independent attention domains: i.e. alerting, orienting and executive attention. It was expected that the combined treatment of cetirizine with verapamil would prevent efflux of cetirizine from the CNS and would therefore increase attentional impairment, as compared to cetirizine when administered alone. The reason for this expected impairment increase is that when a non-sedative antihistamine is not pumped out of the brain by the Pgp transporter, the antihistamine is able to bind at the histamine 1 receptors and will cause cognitive side effects comparable with sedative antihistamines.

The study provided evidence that the P-gp transporter is involved in central antihistamine effects in humans. Subjects were less alert during the combination of cetirizine and verapamil as indicated by longer reaction times and decreased BOLD response in the right superior temporal gyrus. It is concluded that the P-gp affinity of antihistamines plays a major role in the absence or occurrence of CNS sedation.

Chapter 5 comprises a study exploring the effects of evening and morning doses on cognition. It was expected that the sedative effect of hydroxyzine would be apparent in the evening after an evening dose, but would be smaller in the morning after a morning dose due to the greater release of histamine shortly after awakening. Eighteen participants (9 females and 9 males) participated in a placebo-controlled, randomized, double-blind, 3-way cross-over design.

Cognitive performance was assessed using attention and impulsivity tests. Treatment periods consisted of (i) hydroxyzine in the evening and placebo in the morning, (ii) placebo in the evening and hydroxyzine in the morning, and (iii) placebo in the evening and in the morning. Tests were performed one hour following drug or placebo intake in the evening, and one hour following drug or placebo intake in the morning.

In the evening, the sedative effects were only apparent in some variables of the tasks, whereas in the morning hydroxyzine impairment was prevalent in most of the performance outcomes. Moreover, performance impairments observed after a morning dose were significantly larger than those observed after an evening dose of hydroxyzine for several tasks. It was concluded that hydroxyzine-induced impairment is more prominent after morning doses as compared to evening doses, and that the present study could not find direct evidence to substantiate the hypothesis that histamine availability inversely affects the magnitude of antihistamine impairment.

In *chapter 6* it is evaluated to what extend event-related potentials (ERPs) are affected by time of administration of a 1st generation H1-antihistamine such as described in the former chapter. Hydroxyzine effects on ERPs in the attention network test were limited in number, but in line with our hypotheses. However, these results contrast with hydroxyzine effects on behavioral parameters of the attention network test. ERP data of a divided attention test indicate that hydroxyzine induced impairment was more prominent after morning doses as compared to evening doses and supports previous behavioral data. Therefore, no unambiguous evidence could be provided to confirm the hypothesis that histamine availability inversely affects magnitude of antihistamine impairment.

Chapter 7 summarizes and discusses the results from the studies described in the previous chapters, and puts these results in a broader perspective. The effects of central actions of H1-antihistamines are discussed, focusing on driving performance, attention, impulsivity and subjective measurements. Additionally, the three mechanisms of central action (i.e. (i) human variability in CYP2D6 metabolism; (ii) P-glycoprotein at the blood-brain barrier; and (iii) circadian fluctuations in brain histamine levels) are discussed. From this chapter, it becomes clear that variations in CYP2D6 phenotype and P-glycoprotein may play an essential role in central histamine effects, additionally emphasizing the role of inter-individual differences in antihistaminergic treatments.

Samenvatting

Antihistamines met effecten in het centrale zenuwstelsel kunnen sedatie veroorzaken, omdat zij de waakbevorderende effecten van histamine in de hersenen afremmen. Bij de behandeling van allergieën wordt deze sedatie als een bijwerking beschouwd en wordt getracht deze te voorkomen. Echter, hetzelfde sederende effect is gewild in de behandeling van insomnie en angsten. Recent onderzoek heeft aangetoond dat verscheidene mechanismen bijdragen tot (mogelijke) sederende effecten van antihistaminica zoals: (i) het metabolisme van H1-antihistaminica, (ii) het vermogen van antihistaminica om te binden aan de P-glycoproteïne transporter, en (iii) de tijd van administratie ten opzichte van de circadiaanse fluctuatie van histamine niveaus in het brein. Meer kennis opdoen over deze mechanismen en hun effecten op mensen kan leiden tot een optimalisatie van behandelingen met antihistaminica.

Het doel van dit proefschrift is om (i) farmacodynamiek van centraal werkende antihistaminica te herbepalen, en om (ii) drie mogelijke farmacokinetische mechanismen van de centrale werking van antihistaminica te onderzoeken.

In *hoofdstuk 1* wordt een algemene introductie gegeven over de functie van histamine en antihistamines, en wordt ingegaan op 3 mechanismen die betrokken kunnen zijn bij de centrale effecten van antihistaminica. Ten laatste wordt het doel van het proefschrift besproken en opgesomd wat er per hoofdstuk

beschreven staat.

In *hoofdstuk 2* wordt een studie naar de effecten van H1-antihistamines op rijgedrag besproken, om de verschillen tussen centraal werkende en niet centraal werkende antihistaminica te bepalen. De effecten van twee doseringen van bilastine (20 en 40 mg) op rijgedrag werden onderzocht na eenmalige en herhaalde doseringen. Hydroxyzine (50 mg) is een zeer sederend antihistaminicum, en was daarom geïnccludeerd als controle behandeling om de gevoeligheid van de rijtest aan te tonen.

Tweeëntwintig gezonde vrijwilligers (11 vrouwen en 11 mannen) werden getest, en de studie werd uitgevoerd volgens een gerandomiseerd, dubbel-blind, 4-wegs gekruist design. Deelnemers werden behandeld met eenmalige doseringen tijdens 8 opeenvolgende dagen. Op dag 1 en 8 van elke periode voerden de deelnemers de snelwegrit uit. Tijdens deze gestandariseerde rijtest besturen de deelnemers een geïnstrumenteerde auto voor 100 km op de snelweg. De taak van de deelnemers was om een constante snelheid van 95 km/uur aan te houden, en om een zo constant mogelijke laterale positie te houden op de rechter rijbaan tussen de aangegeven lijnen. Een hiervoor opgeleide rijinstructeur begeleidde de deelnemers.

Door elke conditie te vergelijken met de placebo conditie, werd duidelijk dat het slingeren van de auto, de primaire maat van de snelwegrit, significant gestegen was na de behandeling met hydroxyzine, op zowel dag 1 als dag 8, maar niet na behandeling met bilastine 20 of 40 mg. De conclusie was dat bilastine in een dosering van 20 en 40 mg geen schadelijke effecten heeft op rijgedrag. Hydroxyzine, aan de andere kant, zorgde voor verslechterd rijgedrag, en na toediening gedurende een week was nog steeds geen volledige tolerantie aanwezig.

Hoofdstuk 3 laat de resultaten zien van een studie naar de effecten van antihistamines op rijgedrag, en de functie die het CYP2D6 fenotype heeft op deze effecten. Tweeëndertig gezonde vrijwilligers (16 vrouwen en 16 mannen) namen deel in deze dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie om de effecten van eenmalige en herhaalde doseringen van esmirtazapine 1.5 mg en 4.5 mg op rijgedrag de dag na inname te meten. Zopiclone 7.5 mg werd als active controle gebruikt. Het P450 2D6 (CYP2D6) fenotype van de deelnemers werd geanalyseerd om een onderscheid te kunnen maken tussen deelnemers met een snel of vertraagd metabolisme van esmirtazapine. Prestatievermogen werd gemeten met de al eerder genoemde snelwegrit. Er waren de volgende condities: (i) esmirtazapine 1.5 mg op dag 1-7; (ii) esmirtazapine 4.5 mg op dag 1-7; (iii) placebo op dag 1-7; en (iv) placebo op dag 1-6 en zopiclone 7.5 mg op dag 7. Alle middelen werden als avonddosering toegediend.

Over het algemeen zorgde de lage dosering van esmirtazapine (1.5 mg), zowel na dag 1 als na dag 7, niet voor klinisch relevante veranderingen in de mate van slingering vergeleken met placebo. Na eenmalige toediening van de hogere dosering van esmirtazapine (4.5 mg) werd wel een significante stijging in slingering gevonden. Deze verslechtering in rijgedrag was na herhaalde dosering verdwenen. Een eenmalige toediening van zopiclone 7.5 mg zorgde, zoals verwacht, voor een stijging in slingering. De uiteindelijke conclusie was dat eenmalige en herhaalde toediening van 1.5 mg esmirtazapine over het algemeen niet wordt geassocieerd met verslechterd rijgedrag de volgende ochtend. Eenmalige toediening van esmirtazapine 4.5 mg zorgde voor een significante verslechtering van rijgedrag, maar deze verslechtering verdween naar herhaalde toedieningen. Verdere analyse in een kleine groep van deelnemers met een vertraagd CYP2D6 metabolisme (N=7) geeft aan dat deze deelnemers gevoeliger zijn voor de verslechterende effecten die esmirtazapine kan hebben op rijgedrag. Acute verslechtering in rijgedrag was sterker aanwezig na beide esmirtazapine doseringen in deze selecte groep deelnemers met een vertraagd metabolisme. Deze resultaten benadrukken het belang om in studies die de effecten van medicatie op rijgedrag meten, rekening te houden met factoren die kunnen zorgen voor inter-individuele variabiliteit met betrekking tot de reactie op medicatie, zoals het metabolisme.

Hoofdstuk 4 richt zich op een studie naar de rol van P-glycoproteïne (P-gp) bij centrale effecten van antihistamines. Een fMRI studie werd uitgevoerd met een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd gekruist design in 13 gezonde vrijwilligers. Deelnemers kregen cetirizine 15 mg (een antihistaminicum); verapamil 120 mg (een P-gp blokker); een combinatie van cetirizine + verapamil; en een placebo toegediend op verschillende dagen. Hersenactiviteit werd in een 3-T scanner gemeten terwijl de deelnemers de aandacht netwerk test (ANT) uitvoerden. De ANT meet 3 onafhankelijke aandachtsgebieden, zijnde alertheid, aandacht richten naar een bepaalde lokatie (oriëntatie), en executieve aandacht. Het werd verwacht dat de combinatie van cetirizine en verapamil de efflux van cetirizine uit het brein zou voorkomen. Dit zou zorgen voor een verslechtering in aandacht in vergelijking tot de toediening van alleen maar cetirizine. De reden hiervoor zou zijn dat door de P-gp transporter te blokkeren een normaal niet sederend antihistaminicum niet meer uit het brein vervoerd wordt en hierdoor aan histamine 1 receptoren in het brein kan binden, en zodoende cognitieve bijwerkingen kan veroorzaken die vergelijkbaar zijn met sederende antihistamines.

De studie leverde bewijs dat de P-gp transporter betrokken is bij centrale effecten van antihistaminica in mensen. Deelnemers waren minder alert na

toediening van de combinatie van cetirizine en verapamil, als werd aangegeven door langere reactie tijden en een daling in herenactiviteit in de rechter superieure temporale gyrus. Er werd geconcludeerd dat affiniteit van antihistamines voor de P-gp transporter een belangrijke rol speelt in de aan- en afwezigheid van sederende effecten.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie die de effecten van ochtend en avond doseringen van antihistamines op cognitie onderzocht. Er werd verwacht dat de sederende effecten van hydroxyzine aanwezig zouden zijn in de avond na een avonddosering, en minder zouden zijn in de ochtend na een ochtenddosering, vanwege de sterkere vrijlating van histamine kort na het ontwaken. Achttien vrijwilligers (9 vrouwen en 9 mannen) namen deel aan een placebo gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel-blind 3-wegs gekruist design. Cognitieve prestaties werden gemeten door aandachtstaken en impulsiviteitstaken te gebruiken. Er waren de volgende condities: (i) hydroxyzine in de avond en placebo in de ochtend; (ii) placebo in de avond en hydroxyzine in de ochtend; (iii) placebo in de avond en in de ochtend. De taken werden een uur na medicatie inname in de avond, en een uur na medicatie inname in de ochtend uitgevoerd.

In de avondconditie waren de sederende effecten alleen aanwezig in sommige onderdelen van de taken, in de ochtend waren de verslechterende effecten van hydroxyzine sterker aanwezig. Verder waren de sederende effecten van hydroxyzine significant sterker na de ochtenddosering dan na een avonddosering in de meeste taken. Er werd geconcludeerd dat de sederende effecten van hydroxyzine sterker aanwezig waren in de ochtend vergeleken met de avond, en dat geen direct bewijs gevonden kon worden voor de hypothese dat de hoeveelheid histamine een omkerend effect heeft op de mate van sedatie veroorzaakt door antihistamines.

In *hoofdstuk 6* word besproken in welke mate zogenaamde event-related potentials (ERPs) beïnvloedt worden door de toediening van een 1^e generatie H1-antihistamine zoals in het vorige hoofdstuk besproken. Er waren slechts een aantal hydroxyzine effecten op ERPs in de aandacht netwerk test, maar deze effecten kwamen overeen met onze hypothese. Deze resultaten kwamen echter niet overeen met de gedragsdata van dezelfde taak. ERP data van een verdeelde aandachtstaak lieten zien dat verslechtering door hydroxyzine sterker aanwezig was na ochtend doseringen dan na avond doseringen, en staan wel in lijn met de gedragsdata. Hierdoor kon geen eenduidig bewijs geleverd worden voor de hypothese dat de aanwezigheid van histamine de mate van door antihistamine veroorzaakte verslechtering kan verminderen.

In *hoofdstuk 7* worden de resultaten van de studies die in de vorige hoofdstukken beschreven zijn samengevat en besproken, en in een breder perspectief gezet. De effecten van centraal werkende H1-antihistamines worden besproken met betrekking tot rijgedrag, aandacht, impulsiviteit en subjectieve maten. Verder worden de drie al eerder genoemde mechanismen besproken die een rol kunnen spelen in de centrale effecten van antihistamines (zijnde (i) variabiliteit in CYP2D6 metabolisme; (ii) P-glycoproteïne aan de bloed-hersen barriere; en (iii) circadiaanse fluctuaties in histamine niveaus in het brein). Hierdoor wordt in dit hoofdstuk duidelijk dat variaties in CYP2D6 fenotype en in P-glycoproteïne activiteit een essentiële rol kunnen spelen in de mate van centrale antihistamine effecten, waardoor de rol van inter-individuele verschillen in behandelingen met antihistaminica benadrukt wordt.